

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

671

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

MICHEL PRATA

(Né le 29 Mars 1903 à New-York)

ROLE DU CHOC DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DE LA

FIÈVRE ONDULANTE

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSÉ)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6^e)

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

MICHEL PRATA

(Né le 29 Mars 1903 à New-York)

ROLE DU CHOC DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DE LA

FIÈVRE ONDULANTE

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6^e)

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâtrie
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD. . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD. . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER . . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM

LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	} Clinique médicale.	GUÉNIOT. . .	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN . .		LE LORIER . .	
BRULÉ . . .		LÉVY-SOLAL . .	
CHIRAY . . .		METZGER. . .	
DUVOIR. . .			
HARVIER. . .			
LIAN.			

MM.	
BASSET. . . .	} Clinique chirurgicale.
CADENAT. . .	
HEITZ-BOYER.	
MOCQUOT. . .	
MOURE. . . .	
SCHWARTZ. .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique ¹
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Comme preuve de Gratitude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin Chef des Services d'Hygiène de la Préfecture de Police,
Conseiller technique sanitaire du Ministère de la Santé Publique,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES,
dans les Hôpitaux de Paris,

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSÉDÈS

Ancien Chef de Clinique de la Faculté,
Assistant au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine,
Médecin-Inspecteur des Epidémies.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans ce travail.*

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES,
de la Faculté de Médecine de Paris,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ROLE DU CHOC DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DE LA

FIÈVRE ONDULANTE

CHAPITRE PREMIER

Introduction et Généralités

Tous les auteurs insistent à l'heure actuelle sur le caractère extensif de la fièvre ondulante. Naguère cantonnée aux rives mêmes de la Méditerranée, la maladie était endémique en France, selon Lisbonne, au sud d'une ligne sinueuse unissant les Pyrénées-Orientales aux Alpes en passant au nord de l'Hérault, de l'Ardèche et du Gard. De là l'endémie a gagné les Alpes; maintenant les régions septentrionales sont contaminées à leur tour.

La maladie sévit aux Etats-Unis dans 21 Etats, parsemés de l'Atlantique au Pacifique, mais surtout dans la vallée du Mississippi, le Texas, Iowa et l'Ohio.

Dans le monde entier on trouve la fièvre ondulante; en Italie comme en France, en Chine, au Caucase, en Amérique du Sud, dans les pays scandinaves comme en Turquie, dans le Haut Nil et l'Angleterre.

La mélitococcie est une affection des plus protéiformes et des plus tenaces; elle justifie par son polymorphisme le terme de « fièvre aux cent noms » sous lequel on la désigne parfois. Il faut savoir la reconnaître sous les multiples aspects cliniques qu'elle peut

revêtir; elle se présente le plus souvent sous la forme classique de fièvre ondulante sudoro-algique avec les symptômes habituels tels que : fièvre, sueur, anémie, arthralgie, constipation, congestion du foie, splénomégalie et souvent orchite ou ovarite.

Mais il n'est pas d'affection chronique qu'elle ne puisse simuler : typhoïde à rechutes multiples, typhus récurrent, trypanosomiase, maladie de Hodgkin, paludisme, arthrites et arthralgies diverses : rhumatisme articulaire, rhumatisme chronique déformant, coxalgie tuberculeuse, spondylite pseudo-pottique ; tuberculose pulmonaire, granulie, typho-bacillose, et même méningite, polynévrites et myélites.

Aucune de ses manifestations, aucun de ses symptômes n'est caractéristique. Il s'agit avant tout d'une maladie longue, traînante, dont la fièvre dure et dure désespérément chez un sujet asthénisé. Aussi faut-il songer à la mélitococcie devant toute pyrexie de longue durée, sans cause évidente, qui résiste aux traitements habituels.

La fièvre qui est très spéciale et caractéristique, est une ondulation thermique avec répétition de ces ondes au nombre de 3 à 7 en moyenne; chacune dure 10 à 20 jours avec des intervalles d'apyrexie de quelques jours au début, mais qui deviennent de plus en plus longs, si bien que la durée totale de l'affection est de 2 à 4 mois en moyenne. Mais il y a des formes prolongées durant 6 mois à 1 an sans parler de phénomènes exceptionnels de durée de 2 ans (Weil), 3 ans (Eyre), 4 ans (Partearroyo, Cambessédès), 6 ans (Fornos), 8 ans (Simpson et Fraizer), et 10 ans (Jos. Jullien).

En présence de telles difficultés il est de toute nécessité de confirmer le diagnostic par les épreuves

de laboratoire: Hémo-culture, Séro-réaction de Wright, Intra-dermo-réaction à la mélitine de Burnet.

Il est aisé de comprendre que le caractère extensif de la fièvre ondulante et la variabilité de formes qu'elle puisse revêtir ont suscité de nombreuses recherches et tentatives thérapeutiques. Il en est ainsi d'ailleurs de beaucoup de septicémies dans lesquelles la multiplicité des médications proposées trahit l'inconstance des résultats obtenus. Tour à tour on a mis en œuvre des traitements curatifs par la vaccinothérapie, la sérothérapie, la chimiothérapie et la thérapeutique par choc. Beaucoup d'entre eux ont donné des succès, d'autres se sont montrés inconstants dans leurs effets. Dans les cas où les résultats ont été favorables et où on avait remarqué une certaine similarité d'action avec d'autres remèdes employés, on a pu par analogie, soulever l'hypothèse que le processus de guérison était probablement le même pour tous, et ceci peut-être par phénomènes de choc.

Nous nous proposons de passer en revue tous les procédés thérapeutiques, aussi nombreux que variés, que les auteurs ont utilisés, en cherchant entre eux un lien commun.

Comme Roziès, Sée et Lagarde, nous distinguerons pour la commodité de l'exposé :

- Des médications anti-infectieuses non spécifiques;
- Des médications de choc;
- Des médications dites spécifiques.

I. — *Médications anti-infectieuses non spécifiques* *Chimiothérapie*

Elles sont très nombreuses. On a essayé l'urofermine et le bleu de méthylène sans résultats. Souligoux pré-

conise les injections intramusculaires de sels mercuriels et Roos et Paton-Martin vantent le mercurochromé « composé 202 », beaucoup employé en Amérique.

Les dérivés acridiniques (l'acridine, jaune d'acridine, trypaflavine, gonocrine, rivanol, argofflavine) et l'éthylhydrocupréine (optoquinine) ont trouvé de même leurs places parmi les médications à essayer. Lemierre et Mahoudeau-Campoyer, rapporte un cas de guérison définitive et « presque immédiate » après deux injections de jaune d'acridine chez une malade atteinte de fièvre ondulante depuis un mois et demi. Il est bon cependant de tenir compte de l'action nocive que le jaune d'acridine peut avoir pour le rein. Darré et Lafaille de même que Le Chuiton et Négrié vantent la trypaflavine et la gonacrine (1 centigr. par kgr. de poids corporel). Pautzier dans sa thèse réunit 16 cas de fièvre ondulante traités par les dérivés d'acridine.

On a utilisé le cacodylate de soude, les nuclémates et le violet de Lauth (Thionine).

Lop rapporte un cas de guérison avec le Quinby, de même que Mouren et Piéri.

Tanon a préconisé l'hectine, qui sans conteste améliore l'état général.

Les arsénobenzènes sont certainement des médicaments actifs et ont donné des résultats remarquables entre les mains de certains expérimentateurs. De Partearroyo recommande le néosolvarsan. D'après Gourgas, dans 18 observations recueillies pour la plupart dans le service du Professeur Rimbaud, les arsénobenzènes auraient donné 70 % de cas favorables et 81 % pour les cas traités uniquement par le novarsénobenzol. Cette médication est à déconseiller s'il y a troubles hépatiques.

Parmi les médications anti-infectieuses générales, les métaux colloïdaux : collargol, électrargol, crisalbine, rhodium colloïdal, fer, cuivre et mercure colloïdaux ont été très en faveur.

L'abcès de fixation par injection de térébenthine entre les mains de Roziès, Chaix et Aycard, aurait modifié la maladie dans les formes traînantes. La Pyoformine et la Pyophylaxine ont été utilisées dans le même but. Certains auteurs ont même préconisé l'emploi simultané de la vaccinothérapie avec la Pyophylaxine (extraits leucocytaires spécifiques).

D'une façon générale, on peut dire que l'emploi de ces divers procédés a donné des succès comme aussi des échecs. Est-ce par coïncidence que certaines guérisons surviennent, ou doit-on attribuer la chute de la température et l'amélioration presque instantanée dans certains cas, à la thérapeutique qu'on a mis en œuvre ?

II. — *Médications de choc*

Contre la mélitococcie le choc colloïdoclasique a été fréquemment essayé, comme dans toutes maladies infectieuses, soit par injections intra-veineuses, soit par la protéinothérapie. Aujourd'hui cette thérapeutique par choc, quand elle est bien dirigée, semble être un remède quasi spécifique pour la fièvre ondulante, maladie allergisante, sympathicotonique (Uzan et Bonan) et essentiellement sous forme d'antigenothérapie spécifique.

A. — Les injections intra-veineuses de collargol, d'électrargol, de rhodium colloïdal et de l'or colloïdal ont été employées en tant que « médication choquante ».

L'uroformine sous forme de septicémine a été également essayé mais les résultats enregistrés ont été fort variables.

Tous les colorants peuvent être employés. En France des sels d'acridine et surtout la trypaflavine sont très en faveur. Le mercuro-chrome est couramment employé aux Etats-Unis.

L'arsénobenzol associé à la vaccinothérapie est utilisé par De Partearroyo dans les formes subaiguës et chroniques.

Lauze avec la colloïdoclasothérapie par sérum glucosé intra-veineux, aurait eu des succès.

B. — La Protéinothérapie a été utilisée sous ses cinq formes principales :

Peptonothérapie;

Lactothérapie;

Hémothérapie { Auto-hémothérapie.
Hétéro-hémothérapie.

Sérothérapie { Auto-sérothérapie.
Auto-lymphothérapie.

Vaccinothérapie non spécifique.

La Peptonothérapie peut être efficace, mais il faut se méfier du choc trop violent qu'elle peut produire. On a utilisé avec des résultats variables, la Lactothérapie. Les injections de lait de chèvre infectée ont donné à Setbon, Moles et Scialcom des succès. Ce dernier traitement peut être considéré comme un complexe thérapeutique mettant en jeu, à côté de la protéinothérapie pure, des facteurs de sérothérapie ainsi que de la vaccinothérapie. On a en effet isolé des Brucellas, du lait d'animaux cliniquement guéris (Karsten et Concinotti).

On a employé aussi l'auto-hémothérapie avec quelques bons résultats (Courcoux, Oddo, Darbois, Boutboul).

La thérapeutique à l'aide du sang total a également été utilisé sous forme d'Hétéro-hémothérapie (Quelvi et Nelsen).

Les injections du sérum du malade (auto-sérothérapie) soit de sérosité de vésicatoire (phlyctenothérapie) ont été utilisées par d'Oelnitz, Liotard et d'autres avec quelques succès. Artault de Vevey introduit la lymphothérapie, une forme intéressante et pratique de la sérothérapie (Roziès).

La vaccinothérapie non spécifique a donné entre les mains de quelques auteurs des succès surprenants. C'est ainsi que le vaccin de Jos. Jullien (hémoculture en milieu anaérobie d'un organisme (diplo-streptocoque) assez différent des Brucellas et servant à préparer un vaccin) aurait donné à cet auteur des résultats encourageants.

De même S. Miller en Angleterre et Miss Evans en Amérique et d'autres citent des cas de « guérisons rapides » en employant le vaccin T. A. B.

Le D^r Para de Chabottes (Hautes-Alpes) obtient également des guérisons en utilisant le vaccin antigrippal de Minet. Mais dans ces cas il y a souvent production de choc assez violent qui amène une guérison, ce qui permet d'expliquer l'action des vaccins comme étant de la même nature que le choc protéinothérapique.

Le Dmelcos et le Propidon peuvent être essayé dans le même but.

Nous verrons plus loin que la meilleure médication de choc est l'antigenothérapie spécifique par les endo-

protéines de *B. abortus* (Cambessédès, Garnier et Lemierre).

III. — *Médications spécifiques*

Nous distinguerons dans ce groupe de remèdes :

La sérothérapie;

La vaccinothérapie;

L'antigénothérapie par extraits microbiens.

A) Sérothérapie.

La thérapeutique à l'aide de sérum d'animaux préparés par injections de *Brucella* a été largement expérimentée. Les résultats qu'elle a donné sont déconcertants. Le sérum de Trambusti et Donzello, le sérum de Wright, celui de Sergent et L'héritier sont les plus connus. Ils ont donné quelques cas de guérison rapide mais les effets sont inconstants (Louis Brimont). Les sérums d'animaux guéris d'une infection naturelle paraissent donner des résultats les plus probants. Cependant, la réaction due à l'état d'allergie du malade, qui réagit très violemment à l'injection de protéines étrangères spécifiques ou non spécifiques et aussi les phénomènes anaphylactiques, font de l'hétéro-sérothérapie animale un remède difficile à manier (Sergent et L'héritier, etc.).

Quelques cas de guérison ont été rapporté tout récemment par Beadle et Rice aux États-Unis à la suite d'injection du sérum de chèvre d'Oneil. Ce sérum est préparé en inoculant des chèvres avec des cultures de *Brucellas* tuées et débarrassées de leurs toxines. Une seule dose de 10 à 20 cmc. injectée aux malades semble avoir donné de très bons résultats.

La thérapeutique à l'aide du sérum humain (hétéro-sérothérapie humaine : sérum de convalescents ou de malades anciens) par analogie avec les résultats heureux obtenus à l'aide de sérums d'animaux naturellement immunisés, semblerait devoir être le meilleur des traitements sérothérapiques. Ici encore les résultats sont discordants.

B) Vaccinothérapie.

Celle-ci est sans conteste le traitement qui a été le plus expérimenté et qui a soulevé bien des contradictions. D'après Roziès (1929), elle paraît représenter la médication de l'avenir.

En matière de vaccinothérapie nous distinguerons les vaccins constitués par des corps microbiens en émulsion (Stock-vaccins et autovaccins) et des vaccins préparés à partir de corps microbiens broyés (extraits de corps microbiens).

I. — Stock vaccins spécifiques de M. Mélitensis, d'Abortus et Mixtes.

1° Les vaccins chauffés (Rey, Basset-Smith, Sergent, Institut Pasteur) qui agiraient surtout dans les formes prolongées de la fièvre ondulante.

2° Les vaccins stérilisés par antiseptiques : éthérés (Duran de Cottes, qui l'emploi en période d'apyrexie pour éviter les réactions trop fortes); iodé (Ranque et Senez); fluoré (Nicolle).

3° Vaccins sensibilisés par sérum de malades (vaccin de Dargein et Blazy) ou sérum de convalescents (vaccin de Corona). Morayas et Garcias ont utilisé un vaccin sensibilisé sur le déclin de la crise fébrile; il peut être dangereux en cas de lésions myocardiques ou rénales. Guiffre utilise un vaccin lysé.

Remarque : Les germes utilisés pour ces divers vaccins proviennent des souches de mélitensis, mais des stock-vaccins d'abortus ont été employé. Aurichio aurait obtenu des succès en pratiquant deux injections intra-musculaire de 500 milliards de germes d'abortus. Certains auteurs ont cru devoir mélanger les deux germes de souches.

II. — Pour les auto-vaccins, l'école espagnole (Monagas) et l'école de Montpellier avec Lisbonne, Mlle Senlis, Dubois, Durand, citent des observations favorables. D'autres auteurs rapportent des observations où ils ne retirent aucun bénéfice (Gourcoux, Lelong).

*
**

Ces divers vaccins ont été inoculés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

Mais certains auteurs ont utilisé la voie veineuse. Comme il était à prévoir, ils ont eu des résultats remarquables au prix de choc. En particulier Luigi Bianchi qui crût devoir multiplier les injections intra-veineuses, alors qu'il semble d'après le protocole des observations qu'il publie et d'après les courbes qu'il joint, que la première injection avait paru suffire.

De même Vignoli dans sa thèse cite 11 cas de guérison par injection intra-veineuse d'un mélange de vaccin et d'endoprotéine.

A côté de la vaccinothérapie par voie d'injection, les médecins de l'Hérault insistent sur la vaccination par voie buccale, dont l'efficacité semble réelle quoiqu'aucune statistique à cet égard, n'ait encore été publiée.

Hababou Sala, en administrant par voie buccale des filtrats de culture de Br. abortus ou de mélitensis,

assure avoir obtenu des guérisons en pleine période d'état de la maladie (Sée).

Vassilopoulos et Prinyos en Grèce, rapporte un cas où la guérison fut amenée par administration tous les deux jours, de 12 doses de 15 cmc de vaccin (chacune d'une culture de bacilles en bouillon depuis 10 jours et tués par la chaleur à 70°) (Lagarde).

Les essais de bactériophage par Gwatkin et d'autres auteurs n'ont donné aucun résultat probant.

C) Les extraits de corps microbiens amènent les guérisons les plus constantes (Cambessédès). On a utilisé la mélitine de Burnet (filtrat de culture de *brucella mélitensis*) (cas favorables de Lemierre, Marchal, Debré, Marie et Giroux) et l'abortine (filtrat de culture de bacille de Bang).

Montel a tenté la vaccinothérapie à l'aide des précédents extraits microbiens formolés. Formomelutine et formabortine; il signale un cas de guérison de fièvre ondulante par une seule injection d'extrait d'abortus. Le malade en question était à son cinquième mois de fièvre. La réaction, malgré la faible dose fut considérable, avec nausées, vomissements, tachycardie, tendances aux syncopes. La température monta le soir de l'injection à 41° 1. Dès le lendemain, défervescence brusque. La température n'est plus remontée. Le malade était guéri au 11° jour de sa maladie. Il est sorti de l'hôpital ayant engraisé de plus de 10 kgs.

Les protéines solubles des cultures de *mélitensis* ou d'abortus, donnent également des succès (Cambessédès, Courtois-Suffit, Garnier, Liège).

On peut signaler ici le vaccin spécifique du Dr Pringault de Montpellier, qui consistent en un mélange à parties égales de solution protéinique et de

vaccin formolé renfermant 4 souches différentes de Brucellas (1 cmc. de solution isotonique renferme 1 milligr. de protéine solubilisé et 500 millions de germes formolés). Cet auteur aussi met en œuvre le choc protéinique en injectant ce vaccin par voie veineuse et obtient des résultats très favorables.

Mais c'est l'endoprotéine (Reilly) de Br. Abortus, préparée par Cambessédès et Garnier qui donne les meilleurs résultats. La maladie cède parfois à une seule injection (Cambessédès, Layani, Garnier, etc...). Dans ces observations, la guérison s'obtient par choc endoprotéinothérapique spécifique. Nous reviendrons à ce sujet dans le chapitre suivant où nous exposerons son mode d'action.

Nous dirons ici, que la vaccination par l'endoprotéine, est la méthode de choix (Tanon et Neveu) et la plus remplie de promesses (Lemierre).



A travers la longue énumération de ces multiples procédés thérapeutiques, un fait nous semble ressortir, c'est qu'il existe souvent, sinon toujours, une réaction thermique, dans les cas où la guérison paraît être la conséquence du traitement.

Reprenant toutes les observations publiées, il nous faudra tenter de préciser cette notion.

Le choc pourrait être ainsi le processus d'action non seulement des médications résumées dans le 2^e groupe de la précédente nomenclature, mais encore des médications spécifiques et peut-être même pour certaines d'entre elles tout au moins, des agents de la chimiothérapie.

Avant d'aborder ce problème qui est le sujet même de nos recherches, il nous paraît important de rappeler ce qu'est le choc thérapeutique et son rôle dans le traitement des maladies infectieuses.

**

C'est Widal qui a étudié le phénomène et montré qu'il existe deux syndrômes, l'un clinique, l'autre humoral, celui-ci commandant l'autre.

Quinze ou vingt minutes au plus tard après l'injection intra-musculaire ou intra-veineuse de l'agent de choc, apparaît un frisson violent, pseudo-palustre et malaise; la tension artérielle s'abaisse, le pouls s'accélère, la température s'élève atteignant et dépassant parfois 40°. Après un stade de leucopénie passagère, une phase de leucocytose intense. Une heure ou deux après, même davantage, le pouls redevient normal et une diaphorèse plus ou moins intense marque la fin de la crise. La température tombe à la normale ou au-dessous, le malade n'accuse plus qu'une courbature qui disparaît rapidement. Ce choc qui a déclenché une forte réaction générale, a abouti à la guérison définitive de l'affection. Cette médication met en œuvre les processus de défense qui visent à débarrasser l'organisme des agents pathogènes; c'est le choc thérapeutique.

A un degré moindre, on observe au cours d'un choc quelques frissonnements, une sensation de malaise, une élévation thermique de quelques dixièmes de degré. Au lieu de sueurs profuses, c'est une simple moiteur de la peau qui termine ce choc atténué.

Il peut arriver que les symptômes de choc soient encore plus estompés, car tout dépend de la sensibilité de l'individu, la quantité de médicament injectée et la voie d'injection. Alors, une simple élévation thermique sera la seule manifestation, sans signes subjectifs appréciables. Il en est ainsi par exemple du choc provoqué à la suite d'injection sous-cutanée d'un vaccin microbien.

Tous ces symptômes de choc, produits par un changement brusque dans l'équilibre colloïdal du plasma, sont précédés, comme l'a montré Widai, de modifications vasculo-sanguine qui permettraient de les identifier :

Chute brusque de la tension artérielle;

Raréfaction des plaquettes;

Leucopénie subite avec bouleversement de la formule leucocytaire par suite de la raréfaction des polynucléaires;

Incoagulabilité et l'aspect rutilant du sang veineux.

Mais il faut remarquer que souvent au cours des septicémies comme celle à méningocoque et à méli-tocoque, qui sont très sensibles au choc, que ce phénomène n'a pas lieu, « le choc libérateur » ne se produit pas. Ceci peut être dû à ce que la dose de médication choquante n'est pas suffisante ou que la maladie n'est pas assez évoluée pour donner un état de sensibilité, d'allergie. C'est dans ces cas que le choc pourrait passer inaperçu. Il faudrait pour produire les effets désirés, soit injecter une 2^e dose plus forte, soit attendre une période plus tardive dans l'évolution de la maladie pour pratiquer l'injection « déchaînante ». Pratiquée trop tôt, la thérapeutique par choc reste inefficace. Elle a d'autant plus de chance à réussir qu'elle est faite

plus tardivement, car l'infection est d'autant moins résistante qu'elle est plus ancienne.

Pathogénie du choc

Nous avons dit que le choc clinique est précédé d'une crise vasculo-sanguine à laquelle Widal a donné le nom de « crise hémoclasique ». Il traduit une colloïdoclasie, c'est-à-dire une brusque rupture de l'équilibre des colloïdes plasmatiques. Cette colloïdoclasie se répercute aussi dans tous les tissus, dans les plasmas cellulaires et donne naissance au choc, processus général de nature physique, dont la pathogénie est encore des plus discutée.

Certains auteurs ont incriminé la floculation comme facteur pathogène exclusif, c'est-à-dire l'agglomération des micelles éparses dans le plasma. Pour les uns la floculation oblitère les capillaires pulmonaires et provoque l'asphyxie; pour les autres elle détermine une vaso-dilatation brusque des capillaires cérébraux par irritation de l'endothélium, et par voie réflexe de tous les capillaires des viscères, d'où phénomènes complexes du choc avec la chute de la pression sanguine périphérique comme premier symptôme.

D'autres auteurs comme Tinel, Santenaise, Garrelon admettent que le choc est une crise vagotonique, à laquelle fait suite une phase de sympathotonie pendant laquelle l'organisme est réfractaire au choc. « L'hypervagotonie favorise et accélère le choc et cette notion est à retenir parce qu'elle est susceptible de faire comprendre certaines particularités du choc thérapeutique. »

Un seul fait est certain; chaque fois que le sang est troublé dans sa composition physique, chaque fois que

le milieu intérieur est menacé dans son intégrité le choc intervient spontanément comme une réaction de défense, comme un phénomène libérateur. Ce phénomène est évident dans la pneumonie franche aiguë, l'accès palustre et l'accès de fièvre urineuse.

C'est un procédé de défense analogue que les cliniciens cherchent à mettre en œuvre dans le traitement de la fièvre ondulante par la protéinothérapie et la vaccinothérapie.

CHAPITRE II

Analyse des faits relatés

I

Considérations sur la vaccinothérapie

Reprenons chaque groupe des moyens thérapeutiques énumérés dans le précédent chapitre et tentons de considérer le mode d'action de quelques-uns d'entre eux parmi les plus essayés dans la fièvre ondulante.

Quel est ainsi le mode d'action de la vaccinothérapie?

Jusqu'à présent on a prétendu avec Wright que la vaccinothérapie agirait en renforçant le pouvoir d'immunisation vis-à-vis du germe intéressé. L'organisme élaborerait des opsonines qui rendent les germes plus phagocytables et Wright a même cru pouvoir, à l'aide de l'index opsonique, mesurer le degré de défense de l'organisme. Au cours de la vaccinothérapie, l'étude du pouvoir opsonique du sérum permettrait aisément de saisir le mécanisme de ce traitement. Une « phase

positive » correspondant à l'état d'immunité qui se développe progressivement, ferait suite à une « phase négative » qui survient directement après l'injection du vaccin et pendant laquelle la résistance de l'organisme serait diminuée.

Cette doctrine a connu un rapide succès : Dès le début d'une maladie, injecter du vaccin et par là renforcer la production d'anticorps. Mais malheureusement les résultats étaient loin d'être toujours favorables et en harmonie avec les principes de Wright. En effet, l'étude clinique des cas les plus heureux n'apparaît guère favorable à la doctrine formulée par Wright.

Actuellement, Reilly, Cambessédès, Garnier et d'autres soutiennent une autre thèse. Ils font valoir une guérison rapide, brutale sans qu'il puisse être question d'immunité s'établissant peu après l'injection du vaccin. Pour eux c'est le choc qui agit. Les observations de ces auteurs montrent en effet que des résultats indéniables ont été obtenus avec rapidité sinon avec brusquerie. « Or, une guérison aussi prompte, et parfois en quelques heures, d'une maladie qui durait depuis des mois, ne cadre guère avec l'idée d'une action immunisante du vaccin ». Un état réfractaire réalisé si subitement par une faible dose de corps microbiens tués n'est guère possible car un certain laps de temps est nécessaire avant que l'immunité puisse s'établir. De plus, une deuxième constatation a été faite par ces auteurs : « c'est le rapport étroit qui existe entre la rapidité de la guérison et l'intensité des phénomènes inflammatoires locaux et généraux provoqués par l'inoculation du vaccin ». Les observations de divers auteurs mentionnent en effet l'éclosion d'accidents de « choc » là où il y avait guérison rapide par vaccinothérapie. Or, il ne nous paraît pas

douteux que comme ils l'ont dit, la guérison dans la vaccinothérapie marche de pair avec le choc.

Si la voie veineuse a donné des résultats à Bianchi, Vignoli, Durand (mélitine), Cambessédès et Cochez et d'autres, c'est que par cette voie le choc est aisé à produire. Les courbes publiées par ces différents auteurs sont très démonstratives.

Pour les autres voies, les vaccins réussissent dans la mesure où ils font des chocs quelque soit le vaccin. Les Américains Schilling, Magee et Leitch, à propos du traitement de leurs malades par injections intra-musculaires d'un antigène autogène, croient que le mode d'action se borne à l'intolérance du sujet vis-à-vis de l'antigène spécifique. Autrement dit, les sujets étaient en état d'allergie. Puisque cet antigène était facilement absorbable et puisque l'administration était par voie intra-musculaire qui a facilité sa diffusion rapide dans l'organisme, il y avait comme conséquence une réaction inflammatoire intense qui a provoqué une réponse générale du mécanisme défensif de l'organisme. « L'activité accélérée des forces défensives explique probablement l'anéantissement de l'infection ».

Si l'endoprotéine (Reilly) préparée par Cambessédès et Garnier, donne une proportion de succès très nombreux, c'est que son pouvoir antigénique est très puissant et d'autre part qu'elle est appliquée suivant le degré d'allergie du sujet.

Nous savons par les travaux de Burnet au sujet de l'intradermo-réaction, que les malades atteints de fièvre ondulante sont dans un état de sensibilisation, d'allergie plus ou moins intense et marquée vis-à-vis de l'antigène homogène, tout comme dans l'infection chancrelleuse.

Cet antigène peut être la mélitine qui n'est autre

qu'une endoprotéine de *Brucella melitensis* ou l'abortine provenant du *Br. abortus*. Ces deux endoprotéines provoquent sur l'organisme sensibilisé, des réactions analogues.

Ce sont les recherches expérimentales sur l'infection chancreuse, maladie allergisante, qui ont amené MM. Tessier, Reilly et Rivalier à conclure que « la vaccinothérapie spécifique réside dans la provocation de phénomènes inflammatoires généraux, par l'apport d'antigène ou protéine spécifique chez un sujet infecté devenu sensible à l'égard de cet antigène ».

A la suite de ces importants mémoires, la vaccinothérapie spécifique par les extraits de corps microbiens de la fièvre ondulante, voit le jour.

Cette vaccinothérapie spécifique en tant que médication de choc, n'est qu'une variante de la protéinothérapie, mais elle a des avantages.

La protéinothérapie non spécifique procède par un choc brutal dont il est impossible par avance de prévoir les variations qui sont dues aux facteurs individuels. La dose de protéine non spécifique à injecter pour amener la réaction, varie dans des proportions considérables d'un sujet à l'autre et par conséquent il y a toute indication d'observer la plus grande prudence.

L'endoprotéinothérapie spécifique, suivant la technique de Cambessédès et Garnier, agissant à dose infime 2/10 et 8/10 cmc., 1 cmc. contient en solution 2 ctg. d'endoprotéines ou l'équivalent de 500 milliards de germes) déclenchera un choc seulement chez les sujets sensibilisés pour cette protéine. C'est un choc protéinique spécifique. L'intensité de ce choc obtenu par ces doses infimes, sera fonction uniquement

de l'état d'allergie du sujet, c'est-à-dire, que le sujet utilisera l'intolérance acquise et élective de son organisme vis-à-vis de l'antigène microbien homologué. Cet état de sensibilisation, d'allergie, l'intradermo-réaction de Burnet en est le témoin. Si la réaction est négative, c'est que l'état d'allergie fait défaut. Dans ce cas l'antigénothérapie par les endoprotéines restera sans effet. Si au contraire, l'intradermo-réaction de Burnet est positive, cela indique que l'organisme a acquis un certain degré de sensibilisation. Cette allergie est d'autant plus accentuée que l'intradermo-réaction est plus forte. Pour ne pas provoquer des phénomènes de choc trop intense, la dose d'endoprotéine à injecter dans un but thérapeutique sera d'autant plus faible que l'intradermo-réaction sera elle-même plus forte. Le choc thérapeutique sera dirigé

Cambessédès, Garnier, Layani, Lemierre ont eu des résultats remarquables par cette méthode. Ces auteurs rapportent une trentaine d'observations de guérison à la suite de 1, 2 ou 3 injections d'endoprotéines. Ils insistent sur la nécessité de répéter périodiquement l'intradermo-réaction si l'état d'allergie fait défaut, et ne pas commencer les injections intra-musculaire d'endoprotéines si l'état de sensibilisation ne se manifeste pas. De plus, dans les cas où la sensibilité de l'organisme est très accentuée, il y a avantage de procéder par injections successives et à doses progressivement croissantes. « Cette progression est indispensable en raison de l'accoutumance déjà acquise qui diminuera d'autant l'étendue des réactions consécutives ». De sorte que pour renouveler une inoculation on injecte une dose double de la précédente. Cambessédès et Garnier conseillent ce procédé en pratique, même dans les cas où l'intradermo-réaction est faible,

mais il y a besoin d'injecter une quantité d'antigène « suffisante toutefois pour déterminer une exacerbation thermique » et peut-être salutaire.

« Ainsi donc, étroite adaptation des doses inoculées au degré de sensibilisation du malade, répétition des injections à intervalles rapprochés et à doses rapidement croissantes, telles sont les règles qui nous paraissent dictées par une compréhension exacte de la vaccinothérapie ».

Récemment Lemierre a fait des constatations chez deux sujets atteints de mélitococcie, qui sont pleinement d'accord avec les faits avancés par Cambessédès, Garnier et Layani.

En effet chez un malade dont l'affection a duré depuis 110 jours, la guérison est survenue spontanément. L'intradermo-réaction de Burnet est restée constamment négative, pour ne devenir positive que quelques jours après la chute définitive de la température. On avait tenté l'épreuve à trois reprises différentes par injection d'endoprotéine, en poussant la dernière dose jusqu'à 2 1/2 cmc. « La réaction provoquée, même par cette dernière injection a été insignifiante et n'a été suivie d'aucune amélioration. »

Chez un autre sujet malade depuis 1 mois 1/2 environ, l'intradermo-réaction s'est montrée d'emblée nettement positive. « Une injection intramusculaire de 7/10° de cmc d'endoprotéine a provoqué un choc réactionnel violent avec ascension thermique à 41°. Dès le surlendemain la température était tombée à 37°. « L'intradermo-réaction continue à se montrer positive quelques jours après et une deuxième injection d'endoprotéine est pratiquée, quinze jours après la première. La même réaction intense s'est produite et dès le lendemain la température est tombée à 36°5. Trois semaines après cette dernière injection la température se maintient à 37°, pour remonter le soir à 37°5 et 37°8. Son état général s'est amélioré, l'appétit est revenu, et les sueurs qui étaient abondantes au début de la maladie ont complètement disparu.

Au sujet de ce dernier malade, on ne pouvait guère parler de guérison définitive si tôt, car les nouvelles

ondes fébriles peuvent se produire après des longues périodes d'apyrexie. Lemierre ajoute qu'il n'en reste pas moins vrai qu'une amélioration remarquable a fait suite immédiatement à la « violente réaction de choc », provoquée par la deuxième injection d'endoprotéine, amélioration portant non seulement sur la courbe thermique, mais aussi sur l'état général.

Sans citer tous les cas de guérisons publiés par Cambessédès, Garnier et Layani, nous tenons à résumer brièvement une observation caractéristique dûe au Prof. Pereira-Filho de Porto Alegre, Brésil, qui vient confirmer les beaux résultats des auteurs sus mentionnés.

Il s'agit d'un cas de fièvre ondulante par *Brucella abortus* contractée chez une femme âgée de 47 ans. On lui injecte l'endoprotéine 70 jours environ après l'installation de l'affection. Huit jours après le début de la maladie, ayant confirmé le diagnostic par hémoculture, la vaccinothérapie antogénique avec des germes morts par la chaleur a été instituée mais sans résultats. Ensuite on a essayé une série de 24 injections intra-veineuses de Trypaflavine (5 cmc de la sol. à 0,5 %) mais toujours sans résultats appréciables. L'or colloïdal (collobiase d'or) du lait et de la cytotropine furent injectés par voie intramusculaire, mais toujours avec des résultats négatifs quoique la courbe jointe à l'observation démontre des petites réactions thermiques après l'injection de chacun de ces médicaments. Le 70^e jour l'endoprotéine de Reilly, Cambessédès et Garnier est injectée par voie intra-musculaire à la dose de 0,25. Cette injection a produit des frissons violents, des vomissements répétés, du malaise et une poussée thermique de 36°2 jusqu'à 39°8. Le lendemain abaissement de la température à 37°3, diminution de la sudation et disparition de l'état congestif du poumon droit qui était atteint. Après 2 nouvelles injections d'endoprotéine (0,50 et 0,75) à 5 jours d'intervalles, avec poussées thermiques de 36° à 40° et 36°5 et 39°5 respectivement, les sueurs ont disparu la température oscille entre 36°5 et 37°. Le malade est guéri. Le foie et la rate reprirent leur volume normal.

Si ce traitement par injections d'endoprotéine est

efficace, on doit l'attribuer au fait qu'il déclenche dans l'organisme sensibilisé des phénomènes de choc d'une qualité toute particulière. Des guérisons ont été obtenues par suite d'un choc déterminé par des métaux colloïdaux, peptone ou simplement par auto-hémothérapie. Ces méthodes pourtant enregistrent plus d'échecs que de réussites. C'est que « l'injection d'endoprotéine aux malades en état d'allergie exerce une action singulièrement plus puissante et plus sûre : le conflit antigène-anticorps qui se déchaîne en cette occasion, dans les humeurs, semble exalter au plus haut point les réactions défensives de l'économie et entraîner la destruction des microbes pathogènes dans les foyers où ils sont gîtés et d'où ils essaient périodiquement dans la circulation sanguine. »

Les effets heureux résultant du choc spécifique qu'on cherche à produire à dessein en injectant les endoprotéines de *Brucella abortus*, ont soulevé naturellement l'hypothèse que les autres méthodes d'antigénotherapie reposant sur l'emploi soit de vaccins, soit de cultures filtrées (mélitine ou abortine) agissent d'une façon identique à celui de l'endo-protéinothérapie, quand ils sont efficaces. Cette opinion est soutenue par Cambessédès et Garnier dans un mémoire et « les arguments qu'ils font valoir à l'appui de cette thèse sont propres à entraîner la conviction » (Lemierre).

En effet l'étude des observations traitées avec ou sans succès par la vaccinothérapie corroborent les recherches de Cambessédès et Garnier. L'on peut affirmer aujourd'hui avec certitude l'opinion émise par Brunet à propos d'un cas de fièvre ondulante guéri par une injection intra-veineuse de vaccin à la faveur d'un « choc dramatique » — « il semble que cette très forte réaction soit la condition du succès ».

Dargein, Courcoux, Lelong et Corday rapportent des cas d'échecs par vaccinothérapie. Halbron, Sergent, Mignot et Kourilsky au contraire, citent des observations favorables à cette thérapeutique. Chez un malade de Lemierre, Marchal et Jaubert, la guérison est survenue même à la suite de la réaction intra-dermique qui était d'ailleurs « extrêmement positive ».

Si les résultats de ces diverses observations ont été discordants, il faut les chercher dans la différence de technique employée et dans l'état de sensibilisation des différents sujets soumis à ces vaccinations. L'endoprotéinothérapie spécifique nous a montré l'intérêt du degré d'allergie, décelée elle-même par l'intradermo-réaction de Burnet, pour l'opportunité de ce traitement et la dose d'endoprotéine à injecter. A ce propos Lemierre dit : « en se fondant sur le même principe sans doute pourrait-on parvenir à codifier l'application des autres méthodes antigénothérapiques, de celle notamment qui utilise comme antigène vaccinal, les cultures microbiennes tuées ».

Aussi il nous paraît qu'on doit conclure avec Lemierre, que l'antigénothérapie représente le mode de traitement le plus rempli de promesses et le plus dénué d'inconvénient, des brucellas humaines. « Son action heureuse réside dans la production d'un « choc protéinique spécifique exigeant pour se montrer et pour être efficace que l'organisme soit sensibilisé vis-à-vis de l'infection ».

II

Considérations sur les médications choc

S'il apparaît certain que dans la vaccinothérapie, le choc soit le mode d'action, dans le deuxième groupe

de médications, que cela soit par colloïdothérapie ou protéinothérapie, la solution nous paraît devoir être recherchée dans une action curatrice analogue.

Il faut reconnaître que le fait est moins facile à établir pour les métaux colloïdaux. On peut toujours se demander en effet, si à leur action propre ne s'ajoute pas celle de leurs propriétés chimiques.

Il s'agit dans ces médications d'un choc banal tel qu'on le provoque de propos délibéré dans maintes septicémies, et non plus d'un choc spécifique par vaccinothérapie, ce qui expliquerait les résultats meilleurs obtenus avec cette dernière méthode. Dans le premier cas des albumines homologues interviennent, dans le second, des albumines hétérogènes ou des solutions colloïdales.

Il n'en reste pas moins vrai que différents auteurs ayant eu recours à ces médications de choc proprement dit, rapportent des cas de guérison après phénomènes réactionnels plus ou moins intense.

Nous allons rapporter un certain nombre d'observations de fièvre ondulante suivie de guérison après thérapeutique par le choc.

Ces faits suffisent pour que nous considérions le choc encore comme le mécanisme probable de ces médicaments dans la guérison de la fièvre ondulante.

Ainsi c'est le choc que cherchent les auteurs anglais quand ils font de la protéinothérapie avec le vaccin T. A. B. en injections intra-veineuses tous les 3 ou 5 jours.

OBSERVATION 1. — (Philip Manson-Bahr).

Homme de 47 ans, malade depuis le 26 février 1933. Séro-réaction positive pour le mélitensis (1/5000) et l'abortus

(1/10.000). Un mois après le début probable de l'affection on lui fait 50.000 T. A. B. par voie intra-veineuse.

La température qui était à 37°, monte dans une heure à 41°. Le pouls de 74 atteint 104. « *La réaction était très forte suivie d'une réaction secondaire. La durée totale du choc était de 30 heures.* » Au bout de ce temps, le patient était épuisé, la température était tombée à 36°8 pour s'y maintenir. « *Pendant le choc, la rate s'était rétractée sous les côtes pour ne plus être palpable.* » Le malade a guéri et n'a pas eu de rechute.

A propos de ce malade, l'auteur dit : « le choc protéinique a brusquement arrêté la fièvre, même dans un cas aigu de cette affection, et 6 jours après confirmation du diagnostic par la séro-réaction. »

OBSERVATION 2. — (Miller, Veale).

Femme âgée de 62 ans, malade depuis 6 mois. Séro-diagnostic positif. La température oscillait autour de 39°. Après une injection de T. A. B., la température tombe à la normale. Guérison.

OBSERVATION 3. — (Miller, Hannigan).

Homme, 35 ans, malade depuis 6 semaines avec fièvre (38°5-39°) et céphalée. Séro-diagnostic positif. Après la 3^e injection de vaccin T. A. B., la température devient normale. Pas de rechute.

OBSERVATION 4. — (Miller, Ede).

Malade âgé de 28 ans, malade depuis 3 mois. Injection intra-veineuse de T. A. B. produit une « *réaction marquée.* » La température monte à 41°. Le lendemain matin elle est au-dessous de la normale. Pas de rechute.

OBSERVATION 5. — (Miller, Hearder).

Femme âgée de 45 ans, pyrexie datant de 3 semaines. La température montait à 39° le soir. Séro-diagnostic positif (1/320). On pratique plusieurs injections de vaccin T. A. B. Amélioration rapide quoique plus lente que dans les cas précédents.

OBSERVATION 6. — (Miller, Gibson).

Homme âgé de 58 ans, malade depuis 3 mois. Séro-diagnostic positif (abortus 1/2560, mélitensis 1/1800). Le rein étant en mauvais état, on procède aux injections de vaccin T. A. B. avec précaution. Après 5 injections le malade rentre chez lui guéri.

OBSERVATION 7. — (Miller, Bailey).

Malade de 52 ans; état pyrexique, céphalée et forte diarrhée depuis 2 mois 1/2. Séro-diagnostic positif. Une injection de vaccin T. A. B. est suivie d'une chute de la température à la normale. Pas de rechute, guérison rapide.

Miller à propos de ces malades dit que les résultats du traitement par le vaccin T. A. B. étaient en général bon; *dans 3 cas les effets étaient « dramatiques » et la guérison obtenue par une seule injection.* Il n'y avait pas de rechute.

OBSERVATION 8. — (Para). Traitement de la fièvre ondulante par le vaccin anti-grippal du professeur Minet.

Enfant âgé de 5 ans, souffrant depuis longtemps d'un genou. Fait de la température, s'est anémié et beaucoup maigri. L'examen du sang apprend qu'il s'agit de fièvre ondulante. M. Para lui fait une injection de *vaccin de Minet*. « *Le petit malade a une forte réaction, mais dès le lendemain, la température tombe pour ne plus remonter.* »

OBSERVATION 9. — (Para).

M. C... atteint de fièvre ondulante classique. Trois injections de vaccin spécifique ne donnent aucune amélioration. On injecte le *vaccin de Minet*. « *Après la première injection la température tombe à 38°* ». Après la seconde injection le malade est convalescent.

OBSERVATION 10. — (Para).

R... malade a eu un point de côté thoracique gauche violent et subitement la température monte à 40°. Constatant

en ce côté un peu de matité, de la dyspnée, le Docteur Para pense à la pneumonie et injecte une ampoule de *vaccin de Minet*. Le soir même le malade est mieux et les jours suivants encore un peu courbaturé mais apyrétique. Réinjection de vaccin de Minet 15 jours plus tard à la suite d'une seconde poussée thermique. Le séro-diagnostic se montre très positif au mélitensis. Le malade a guéri et définitivement cette fois.

Remarque : « Médication de choc? Sans doute, de choc colloïdoclasique? C'est l'explication d'un effet et non de la cause » (D^r Para).

Setbon, Scialcom et Moles, rapporte 34 cas de guérison avec la *Lactothérapie* par injections hypodermiques de lait de chèvre stérilisé par tyndalisation, à la dose de 5 cmc. chez l'adulte et 2 cmc. chez l'enfant.

Setbon à propos de ses 14 malades, dit : « Dans la plupart des observations il y a *toujours quelques frissons légers avec augmentation de la température*. Il faut en général plusieurs injections de lait avant que le malade ne devienne apyrétique et complètement guéri ».

Nous ne pouvons rapporter qu'une seule observation très résumée de Scialcom).

OBSERVATION 11. — (Scialcom).

Concerne un jeune homme atteint de fièvre ondulante qui présenta après la 3^e injection de lait de chèvre « *un grand frisson et une hyperthermie dépassant 40°, suivie le lendemain d'une guérison définitive.* »

D'autres auteurs ont eu des résultats pareils avec l'auto-hémo et l'auto-sérothérapie.

OBSERVATION 12. — (Ducamp, Boutboul).

D... âgé de 35 ans, malade depuis 4 semaines. Hémoculture positive pour le mélitensis. On pratique une auto-hémothérapie (10 cmc.). Le soir même, « *léger choc traduit par*

quelques frissons et une élévation de température. ». Le lendemain le malade se sent mieux. Trois jours après nouvelle auto-hémo. Malade complètement guéri dans trois semaines.

OBSERVATION 13. — (Oddo, Girbal, Boutboul).

V... âgé de 29 ans, malade depuis 8 jours séro-diagnostic de Wright positif. Température à 39°. La première injection d'auto-hémo s/c de 5 cmc. donne « *une faible réaction générale* » et une légère réaction locale. On pratique 4 injections en tout, à intervalles de 3 jours, trois semaines après, guérison.

OBSERVATION 14. — (Boutboul).

K... âgé de 28 ans, malade depuis 1 mois 1/2. Hémoculture positive pour mélitensis. Deux injections de sang total de 5 cmc. à 4 jours d'intervalle ont provoqué un « *choc léger* ».

Deux semaines après la dernière auto-hémo, on pratique une auto-sérothérapie en injectant 2 cmc 5 de sérum; une heure après « *réaction forte-choc* », température 39°5. Trois jours après le malade quitte l'hôpital tout à fait normal.

OBSERVATION 15. — (Boutboul).

G... âgé de 32 ans, température à 39°5, anémie et amaigrissement très prononcé. On pratique *auto-sérothérapie* (2 cmc.). Le soir même « *une réaction sensible avec modification de la courbe (élévation 1°)* ». Une nouvelle injection produit *une légère élévation de la température (7/10°)*. Puis chute progressive. Les symptômes commencent à s'amender dans les 48 heures qui ont suivi la deuxième injection.

OBSERVATION 16. — (Lauze).

Homme, 25 ans, atteint de fièvre ondulante grave avec symptômes ataxo-adyynamique. Séro-diagnostic positif pour le mélitensis (1/500). Après tous les essais thérapeutiques variés mais inefficaces on lui fit *une injection intra-veineuse de 250 cmc. de sérum glucosé à 47 p. 1000.*

« *J'obtins une réaction très vive, alarmante même, la température tomba de 40°6 à 37°4, puis remonta les jours suivants à 40° mais pour se maintenir aux environs de la*

normale 6 jours après le choc thérapeutique ». Trois semaines après reprise de la température. Nouvelle injection de sérum glucosé. « J'obtins un nouveau choc qui fit avorter cette crise. » Le malade à partir de ce jour fut complètement transformé. Guérison.

Remarque :

« Pour la plupart des auteurs, le résultat du choc thérapeutique est attribuable soit à une exagération soudaine du pouvoir phagocytaire des leucocytes, soit à la mise en liberté d'une grande quantité de ferments lytiques ou d'anticorps, dont la production serait accrue par l'injection d'albumine hétérogène. On peut penser également que la disparition de la septicémie résulte des conditions physiques nouvelles dans lesquelles les bactéries se trouvent vis-à-vis du milieu plasmatique où elles sont plongées et dont l'équilibre est soudainement transformé par le choc. » (Widal).

III

Considérations sur la Chimiothérapie

Pour la chimiothérapie, le principe est bien différent. Ce qui est recherché est une action directe proprement chimique sur le germe et à priori, il paraît que la notion de choc ne peut être invoquée et que seul entre en action un processus chimique.

Si l'on ne considère que ceux de ces produits qui paraissent avoir fait leurs preuves, comme le *quinby*, le *novar*, les *colorants*, on ne peut pas ne pas être frappé du fait que très souvent les guérisons sont accompagnées d'une légère poussée thermique. Il en

est ainsi en particulier des observations de malades guéris par le quinby et le novar.

Normalement, l'administration de quinby ou de novar ne produit pas de poussées thermiques mêmes minimales sauf dans les cas exceptionnels d'intolérance. Au cours de la fièvre ondulante, au contraire, ces médications chimiques presque toujours influent sur la courbe avec production à chaque injection d'une petite élévation de température. Il résulte alors une série successive de petits clochers d'un degré environ et finalement guérison.

*
* *

Les observations font défaut pour envisager l'action réelle et l'efficacité du quinby. Mouren était le premier à tenter cette thérapeutique à la suite des résultats heureux obtenus par Sahli de Berne avec l'iodo-bismuthate de quinine dans la fièvre typhoïde.

À titre d'hypothèse on pourrait supposer que le bismuth intervient ici pour préparer en quelque sorte le terrain microbien à l'action de la quinine constituante qui aurait ainsi une raison de se montrer plus énergique vis-à-vis des microbes. Le bismuth interviendrait aussi comme le font les injections d'argent et d'or colloïdaux par exemple.

Les recherches plus approfondies et les essais multiples décideront ultérieurement le rôle du choc dans cette thérapeutique.

Nous rapportons 8 cas de fièvre ondulante traités par le *quinby*, dont 7 ont été suivi de guérison. La huitième observation nous démontre la nécessité d'une

réaction thermique pour modifier le cours de la maladie.

OBSERVATION 1. — (D^r Mouren).

M. A... 48 ans, malade depuis le 31 janvier 1931, accès fébriles 39°-40°. Séro-diagnostic positif. On administre Pyoformine, Electrargol sans résultats. Ensuite injections de mélitine intra-dermique et S/C suivi peu après d'auto-hémothérapie. Les résultats n'étaient pas très appréciables. Le 23 avril on commence une série de 12 *Quinby*, une injection tous les deux jours de 3 cmc. « La troisième injection produit une *poussée thermique de 37°5 à 40°5 et chute le lendemain à 37°*. Dès la 4^e injection la température a baissé avec maximum de 37°-38° le soir, disparition presque totale des phénomènes généraux, algies et sueurs.

OBSERVATION 2. — (D^r Piéri).

M. G... 49 ans, malade depuis décembre 1930. Le 10 mai, consulte le docteur P... La courbe présente des ondulations caractéristiques. L'Uroformine est essayée ainsi que diverses autres thérapeutiques sans résultats.

Le 29 mai, traitement par le *Quinby*. « *Aussitôt la température monte à 40° et chute le lendemain à 37°4* suivie les jours suivants par une défervescence en lysis ». A la 6^e piqûre la chute de la température est complète. Le 20 juin, la température est normale. Tout est terminé.

OBSERVATION 3. — (Lop).

Femme âgée de 73 ans, malade depuis octobre 1931. Injections d'Electrargol, vaccin de Tunis pendant le mois de novembre ne produisent aucun résultat. Au mois de décembre, on essaie le vaccin de Ranque et Senez, mais encore sans effets. Le 7 décembre température à 38°6, on fait la première injection de *Quinby*, le 10 mai la 2^e, le 15 la 3^e. La courbe de la température s'abaisse aussitôt au-dessous de 38°.

Les 19-20-23 décembre, on fait à nouveau le *Quinby*, et la « *température s'élève à 38°4 pour redescendre le 24* ». Le 25 décembre, nouvelle injection de *Quinby* et la maladie s'est terminée là.

Remarque : En résumé, il a été fait 5 injections de *Quinby*.

Je n'hésite pas à conclure que la guérison définitive qui s'est maintenue jusqu'à ce jour est due à la seule action vraiment heureuse du *Quinby* » (Lop).

OBSERVATION 4. — (Assada, Vignoli).

M. X... 43 ans, malade depuis le 11 septembre 1931, la température oscillant entre 38° et 40°. Séro-diagnostic de Wright positif (1/300).

A partir du 19 septembre on lui fait du vaccin intra-veineux suivant la technique de Pringault. Six injections ont été faites dans l'espace de 6 semaines. « *Chacune amène une réaction violente suivie de défervescence brusque, mais pas d'amélioration* ».

Le 16 novembre on essaie le *Quinby* à raison de 2 injections par semaine. Six piqûres amène la guérison.

Après chaque injection, petite élévation de température (1°) pour descendre à la normale en lysis.

Remarque : Au sujet de cette observation Vignoli dit « La guérison définitive est-elle dûe au *Quinby*? Nous ne voulons pas nier l'action certainement bienfaisante de ce médicament, Mais qu'il nous soit permis de dire que, au moment où cette médication est instituée la maladie a vieilli. Le germe a vieilli aussi. *Certainement les modifications biologiques du milieu dues aux phénomènes de choc répétés*, ont favorisé cette évolution, vers une forme vieillie, moins pathogène, moins résistante. »

OBSERVATION 5. — (Gaspérini, Velasque).

Fièvre ondulante classique, sudoro-algique avec courbe typique. Traité sans amélioration par des vaccins, le sulfarsénol et la gonacrine. Le 91^e jour de la maladie, on commence des injections de *Quinby*. A la 2^e injection « *on assiste le soir à une réaction violente, la température qui était le matin à 37°8 monte à 40. Deux jours plus tard 3^e injection, la réaction est moins violente (39-5°)* ». Le lendemain, la température descend, le malade se sent mieux... dès la 7^e injection le malade est complètement apyrétique.

OBSERVATION 6. — (Margaillan, Velasque).

P. L... 26 ans, malade depuis une dizaine de jours. Séro-diagnostic positif à 1/1000 au mélitensis.

On fait alors un traitement par le Quinby. « *Après chaque injection se produit une ascension thermique suivie d'une baisse et après la 6^e injection, l'apyrexie totale est obtenue* ».

OBSERVATION 7. — (Piéri, Chabert, Velasque).

Ch... 39 ans, malade depuis environ 4 mois. Séro-diagnostic positif à 1/500.

On commence l'iodobismuthate de quinine. La 4^e injection « *est suivie d'une violente réaction à 40°1 et d'une chute à 37° en deux jours.* » Après la 6^e injection, « *nouvelle réaction mais à 39° seulement.* » Deux nouvelles injections et le malade devient apyrétique.

OBSERVATION 8. — (Pariente, Velasque).

X... 32 ans, malade depuis 2 mois avec la fièvre ondulante.

« *On institue un traitement au Quinby, aucune réaction hyperthermique après l'injection, pas de syncope, mais le cours de la maladie n'est nullement modifié.* »

A la fin du traitement, le malade présente la même courbe de température classique de fièvre ondulante comme si aucun traitement n'avait été institué.

*
**

Diverses publications récentes attirent l'attention sur les bons effets du *traitement de la fièvre ondulante par le novarsénobenzol*. Vidal rapporte ses expériences sur 8 cas, Gourgas dans sa thèse publie 11 observations dont 8 sont considérées favorables à l'arsénothérapie, et Rimbaud et Martin soulignent les heureux effets de cette thérapeutique.

Les premières injections de Novar déterminent généralement une sorte de cassure dans la courbe thermique souvent précédée d'une poussée thermique le soir de l'injection. Dans les 24 heures qui suivent l'injection, se produit une chute thermique qui commence habituellement le soir même, persiste

ou s'accroît le lendemain. Ensuite la courbe reprend son développement mais son élan est chaque fois amorti par l'injection arsénobenzolique.

Les dernières injections déterminent une élévation thermique vespérale peu élevée à la vérité, quelquefois inférieure à un degré mais suffisant pour traduire la production possible d'un petit choc.

Tout se passe comme si les premières injections sensibilisaient (préparaient) l'organisme et les dernières déclenchent un choc. Vidal lui-même considère ces injections de « consolidation » *qui provoquent une élévation thermique fugace*, comme étant un phénomène de réactivation. Ainsi l'action hypothermisante du novarsénobenzol aboutit, on dirait, par des petits chocs successifs à l'apyrexie complète.

Le novarsénobenzol agit-il vraiment comme agent chimiothérapique? Son action n'est-elle peut-être pas liée aux chocs qu'il détermine? Nous avons vu qu'en matière de vaccinothérapie, Cambessédès et Garnier considèrent le choc indispensable à l'efficacité du traitement suivant la conception de Teissier, Reilly et Rivalier.

Le Novarsénobenzol n'agirait-il aussi en provoquant des chocs successifs?

OBSERVATION 1. — (Gourgas).

R... 36 ans, malade depuis le 15 janvier 1931. Le 7 février la température est à 39°, le séro-diagnostic de Wright positif (1-/250).

Du 12 février au 7 mars on lui fait du stock vaccin sans résultats. Le 17 on commence le traitement par le novar. *Pendant les 3 premières injections la courbe décrit de grandes oscillations entre 39° et 37°5. A partir du 27 mars le tracé thermique n'atteint plus la ligne du 38°, en dehors d'un « clocher à 39°5 et d'une poussée thermique de trois jours à*

38°5, qui coïncide respectivement avec une injection de *Novar.* »

Parallèlement aux modifications de la courbe, le malade accuse une amélioration de l'état général.

« *Le malade insiste sur la sensation d'euphorie qu'il éprouvait après chaque injection de Novar.* »

OBSERVATION 2. — (Prof. Vires, Gourgas).

M. G... 25 ans, malade depuis 15 jours, température entre 39° et 40°. Séro-diagnostic de Wright positif. On lui fait d'abord un traitement chimique et ensuite un traitement spécifique.

Traitement chimique par le *sulfarsenobenzol*. On pratique 5 injections (0,06-0,12 jusqu'à 0,30 et au total de 0,90).

Pendant toute la durée, la température se maintient entre 39° et 40°. Cependant il faut noter une cassure de la courbe après la dose de 0,24 qui semble avoir produit un choc avec chute thermique (41° à 37°) temporaire. Le lendemain nouvelle cassure après la dose de 0,30. Mais dans ces deux cas, la température reprend le jour suivant avec son taux antérieur.

« *Nous interprétons ces accidents comme des chocs cristalloïdes.* »

OBSERVATION 3. — (Rimbaud).

C. L... 15 ans, malade depuis un mois, séro-diagnostic positif. Traitement par le *sulfarsenobenzol*. On pratique 6 injections, 0,06, 0,12, etc; dose totale 1 gr. 20. Ce traitement entrepris au déclin d'une courte ondulation.

Les deuxième et troisième injections coïncidèrent avec une poussée thermique de 3 jours atteignant 39° et 40°. A la suite de cette poussée en trident, s'installa une phase d'apyrexie de 13 jours, troublée seulement par deux clochers à 38°4 et 40°, coïncidant avec les doses de 0,24 et 0,30.

OBSERVATION 4. — (Vedel, Pautzier).

D. A... 44 ans, malade depuis un mois environ. Séro-diagnostic de Wright positif. Traitement par le *Novar*. Injections intra-veineuses hebdomadaire à doses croissantes.

« *La courbe de température particulièrement significative était altérée par l'apparition de deux clochers thermiques*

d'inégale amplitude en rapport avec les 4^e et 5^e injections de Novar, auquel le malade se montra intolérant. En effet, il se plaignit de prurit localisé surtout aux mains et aux pieds».

Désensibilisation avec Adrenaline et hyposulfite de soude empêchèrent ces clochers thermiques de se reproduire lors des injections suivantes. Guérison.

Remarque : A propos des poussées thermiques produites par l'arsenothérapie, Gourgas dans sa thèse, dit : « nous nous permettons de rapprocher ceci des accidents analogues produits par les médications de choc, notamment l'électrargol intra-veineux au cours des pyrexies diverses (infections bilieuses, puerpérales, éberthiennes). »

*
**

Les colorants donnent (en particulier la *trypaflavine* et la *gonacrine*) d'après les faits que nous avons pu collationner, moins de réactions thermiques. Toutefois la chute de la température est souvent brusque et on peut se demander s'il n'y a pas eu une réaction passée inaperçue.

Il faut remarquer pourtant que la thérapeutique par les sels d'acridine n'est pas exempte de danger aussi bien du point de vue local (accidents inflammatoires suivis de rétractions fibreuses (cas de Vedel et Vidal), que du point de vue général : action toxique possible aux doses fortes ou chez certains sujets à reins et foie déficients.

Lisbonne, Durand et Janbon à ce propos disent que la thérapeutique par injections intra-veineuses de trypaflavine ou de gonacrine ne paraît pas devoir être mise entre toutes les mains. « Son efficacité (gonacrine) nous a paru bien douteuse en proportions évidentes avec les dangers que comporte une pratique

fondée sur des notions qui doivent être révisés » (Lisbonne, Durand, Janbon).

Nous rapportons certaines observations qui dénotent une réaction légère suivie de guérison à la suite de l'emploi de trypaflavine ou de gonacrine.

OBSERVATION 1. — (Lemierre et Mahoudeau-Campoyer).

M^{me} L... âgée de 26 ans entre à l'hôpital Bichat le 20 mai 1931 pour un état fébrile qui dure depuis 3 semaines. La température oscillait entre 38° et 40°.

Le 27 mai... une injection intra-veineuse de 0 gr. 10 de trypaflavine. La malade présente des « frissons petits, mais répétés. »

Le 29 mai, 2^e injection de trypaflavine (0 gr. 20) bien supportée comme la première. La température se maintient à 38°-39°. Le pouls 100.

Le 31 mai, *chute brusque de la température à 36°6*. Cette sédation s'accompagne « *d'une sensation de bien-être, d'appétit et de disparition de frissons.* » Guérison.

« S'est-il agit d'une simple coïncidence; ou la chute de la température doit-elle être attribuée à notre intervention thérapeutique? L'une et l'autre hypothèse est défendable. Nous ferons seulement observer qu'au moment où nous avons commencé le traitement rien ne permettait de prévoir une amélioration. La guérison définitive est survenue brusquement, presque immédiatement après deux injections de 0 gr. 10 et 0 gr. 20 de jaune d'acridine pratiquées à 48 heures l'une de l'autre » (Lemierre).

OBSERVATION 2. — (Darré et Laffaille).

Ca... Antonin, 29 ans 1/2 entre à l'hôpital le 25 mai 1928 pour fièvre ondulante qu'il aurait contractée il y aurait 8 ans. La maladie dura trois mois et depuis il fut tout à fait bien.

Hémoculture positive, l'intradermoréaction à la mélitine

produit une réaction locale intense sans réaction générale ni modification de la courbe thermique caractéristique.

Le 23 juin injection de 10 cmc. d'une solution de trypaflavine à 1 %... rien.

Le 25 juin, injection de 20 cmc. de trypaflavine. *Le soir, la température qui était la veille à 38°7 ne monte qu'à 38°. Le lendemain matin, baisse à 36°3 pour rester normale les jours suivants. Guérison.*

« La chute brusque de la température se substituant à la descente en lysis qui a lieu d'ordinaire lors de la terminaison de la fièvre ondulante, rend impossible l'hypothèse d'une coïncidence » (Brimont).

OBSERVATION 3. — (Janbon et Duponnois).

Il s'agissait d'un cas particulièrement prolongé et rebelle d'infection mélitococcique, évoluant depuis 11 mois.

On pratique d'abord une série de 12 injections de stockvaccin (Ranque et Senez) mais aucune amélioration. Les irradiations infra-rouge n'exercent aucune influence sur la courbe thermique non plus.

On pratique ensuite une série intra-veineuse de *Gonacrine* à doses progressives de 10, 20, 30, 40 cmc. de la solution à 1 p. 100. Les injections étaient séparées les unes des autres par dix intervalles de plus en plus grands (1, 2, et 3 jours).

Réactions immédiates constatées : « *Sensation gustative très particulière et désagréable. Bouffées de chaleur au visage. Sensation de battements des tempes. Pesanteur périnéale.*

Plus tard le malade accusait une céphalée légère, de la lassitude et de l'anorexie, ces sensations avaient disparu le lendemain. »

Sous l'influence du traitement, les phénomènes douloureux disparurent complètement, les troubles fonctionnels s'amendèrent, la courbe thermique se stabilisa aux environs de 37°.

OBSERVATION 4. — (Berthoux, Brimont).

L... 20 ans, malade depuis 15 jours. Température à 39° le soir, 38° le matin, ébauche de type de courbe ondulante. Intradermo, séro-diagnostic de Wright et l'hémoculture sont positifs. On pratique la première injection de 10 cmc. de

trypaflavine à 1 p. 100. Deux jours après, foie et rate diminuent de volume, la température est moins élevée.

Deux jours après, seconde injection de trypaflavine, (20 cmc. à 1 p. 100) et « réaction assez forte. »

Dix jours plus tard, 4^e injection de trypaflavine, bien supportée. Etat général bon, température oscille entre 37° le matin et 38° le soir. Guérison.

« On sait comme le rappelaient encore dernièrement Reilly et Coste, que ces septicémies sont surtout difficiles à guérir quand elles datent de moins d'un mois. *Au fur et à mesure que la maladie se prolonge, elle parvient à une sorte de maturation qui permet à l'organisme d'exploiter les effets de choc* ».

« Ceci explique que durant le premier mois, la protéinothérapie qui agit uniquement par choc, soit vouée presque fatalement à l'insuccès ».

OBSERVATION 5. — (Le Chuiton et Négrié).

Ch... malade depuis 8 jours; température à 39°. Hémoculture et le séro-diagnostic sont positifs.

Traitement par la *gonacrine* (solution à 2 %) est entreprise débutant avec 8 cmc. par voie intra-veineuse. Les doses sont progressivement augmentées. « *A partir de 15 cmc. le malade présente quelques vomissements* ». La quatrième injection de 15 cmc. « *détermine une élévation de la température de 36°6 à 38°6 pour tomber en clocher à la température normale et définitive.* » Reprise rapide des forces et disparition des symptômes constatés.

OBSERVATION 6. — (Polge — qui rapporte 24 cas traités par les sels d'acridine).

M. Gaetano, 36 ans, malade depuis 5 ou 6 jours. La température oscille entre 38° et 40°. Séro-diagnostic de Wright positif.

On institue un traitement par la *Gonacrine*. Au bout de 4 injections de 10 cmc., la température revient à la normale après une chute de 40°6 à 38°6. On continue le traitement par la gonacrine. « *Après une semaine d'apyrexie (sauf petites réactions thermiques après chaque injection) la courbe thermique dessine un clocher (37°8 à 39°6 et chute à 37°).* »

Guérison obtenue avec 8 injections, 16 jours après le début du traitement.

Enfin certains auteurs ont noté des modifications humorales après usage des colorants et Leitch, Magee et Schilling récemment encore, affirment que les colorants agiraient par une sorte « d'immunité non spécifique ».

Izar et Mastroeni avaient déjà dit que, en plus de l'action bactéricide, il y aurait une action vaccinnante par les germes tués, car le pouvoir agglutinant du sérum des malades avait augmenté après injections de trypaflavine ou de gonacrine.

Il serait très intéressant et même important de faire une étude humorale, avant et après administration de certains médicaments employés pour décèler un phénomène de choc passé peut-être inaperçu. Le syndrome humoral du choc ne pourrait-il exister sans le syndrome clinique et produire seulement des petites poussées thermiques, traduction d'une crise colloïdoclasique?

C'est dans le but de rechercher une traduction hématologique (leucopénie) du choc colloïdoclasique que Philip dans sa thèse s'est imposé à rechercher des chiffres leucocytaire avant et dans l'heure suivant l'injection de l'auto-sérum. Les résultats n'ont pas été, à vrai dire, ni très démonstratifs, ni concluants, mais cette étude néanmoins semble avoir son importance pour décèler l'action réelle de certains médicaments dans la fièvre ondulante.

*
* *

Il est difficile à l'heure actuelle d'établir l'hypothèse que même les produits chimiques agiraient par le phénomène de choc. Mais il ne nous paraît pas impossible

d'émettre à titre d'hypothèse, que ces agents auraient à côté d'une action virulicide, et peut-être même sans elle, une autre action qui par voie sympathique déterminerait une ascension thermique équivalente à un choc.

Il est intéressant de noter à cet égard, que les malades atteints de fièvre ondulante sont des sympathicotoniques (Uzan et Bonan); on sait d'autre part la progression de l'état d'allergie dans la fièvre ondulante. Cet état du malade ne favorise-t-il pas la production d'un choc à la suite d'injections médicamenteuses dans le courant sanguin?

L'action du novarsénobenzol sur le sympathique est l'hypothèse la plus fréquemment admise pour expliquer les crises survenant au cours des injections de novar. Les expériences ont montré que « le novarsénobenzol provoquerait une hyperexcitabilité des nerfs sympathiques aux courants faradiques, et qu'à fortes doses, il les paralysait » (D^r Renée Schmid). L'état sympathicotonique ou plutôt le déséquilibre vago-sympathique des malades atteints de fièvre ondulante, n'intervient-il pas pour influencer et faciliter l'action du novar et produire les chocs salutaires?

*
**

Au total, s'il y a encore beaucoup de réserve à faire à toute hypothèse qui admettrait un rôle primordial ou accessoire de choc dans la chimiothérapie, il ne nous paraît pas qu'il y ait aucune réserve de ce genre à établir dans la vaccinothérapie. Celle-ci rejoint les médications de choc à cet égard mais avec le pouvoir supplémentaire qui lui donne la spécificité de son choc.

CONCLUSIONS

I. — La thérapeutique de la fièvre ondulante est particulièrement riche en essais divers du fait de la longueur de sa durée qui a fait donner à la fièvre ondulante le nom de « maladie désespérante ».

II. — La vaccinothérapie agit par choc spécifique et cette proposition résulte des travaux sur l'endoprotéinothérapie (Cambessédès, Garnier, Reilly, Lermierre, Tanon, Neveu, etc.) et la lecture des observations où la vaccinothérapie s'est accompagnée de succès quelque soit le vaccin employé.

III. — Parmi les autres médications proposées, beaucoup agissent par choc non spécifique (collargol, peptone, lait et vaccin T. A. B. par exemple).

IV. — De nombreuses médications chimiques ont été préconisées. Beaucoup sont restées à l'état d'essai plus ou moins infructueux.

V. — Mais parmi celles qui agissent, certaines s'accompagnent d'une réaction thermique au moment de leur action. Il est permis d'émettre l'hypothèse que pour celles-ci, le rôle du choc entrerait en jeu autant sinon plus peut-être que l'action virulicide.

VI. — Le choc paraîtrait ainsi jouer un rôle essentiel dans la question encore si obscure de la thérapeutique de la fièvre ondulante.

VU : *Le Président de la Thèse,*

L. TANON.

VU : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

VU et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BEATTLE, RICE. — Fièvre ondulante due à *Brucella* du type porcin — *Brucella suis* (Jour. Amer. Med. Assoc. Vol. 102, 19-5-34), p. 1670-1674.
- BETHOUX. — Fièvre Ondulante traitée et guérie par la trypaflavine (Soc. Méd. des Hôp. 7-2-30 ; Presse Méd., n° 13, 12-2-30, p. 223).
- BIANCHI et CATTANEO. — La vaccinothérapie par voie intraveineuse dans la F. O. (Bull. d. Soc. Med-Chir. di Pavia 1932 (a X). Fas. 5.
- BOLTANSKI. — L'arsénothérapie de la Fièvre Ondulante (Presse Méd. n° 41 : 1154, 19-7-33).
- BOUTBOUL. — A propos de la thérapeutique de la F. O. par le sang ou le sérum du malade (Thèse Montpellier 1926).
- BRIMONT. — Contribution à l'étude du traitement de la F. O. par la chimiothérapie acridinique. (Thèse Paris, 1930 ; La Clinique n° 127, juin 1929, p. 224).
- BURNET. — La F. O. et le Mélitensis (Paris Médical, 4-6-27).
- CAMBESEDES. — Melitococcie. (L'Hôpital n° 282, mars 1931, p. 173).
- CAMBESEDES. — Diagnostic des Fièvres Ondulantes (Pratique Méd. Franç. n° 5, mars 1934).
- CAMBESEDES et GARNIER. — Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la F. O. (Vigot Frères 1933).
- CAMBESEDES et GARNIER. — La vaccinothérapie de la F. O. Indications et technique (Paris Méd., 23 mars 1929).
- CAMBESEDES et GARNIER. — Traitement Pratique de la F. O. (La Médecine. Décembre 1929, p. 921).
- CAMBESEDES et LAYANI. — L'endoprotémothérapie dans le traitement de la F. O. (Baillière et Fils 1933 ; Presse Méd. n° 94 : 1768, 23-11-32).
- COURTOIS-SUFFIT, GARNIER et LIÈGE. — Un cas de F. O. guéri à la suite de l'injection unique d'une endoprotéine préparée avec B. Abortus. (Soc. Méd. des Hôp., 23 juillet 1926).
- DARRÉ et LAFAILLE. — Fièvre de Malte guérie par la trypaflavine. (Académie de Médecine — séance du 16-10-28).
- DEBBASCH, SPEZZAFUMO et SANTILLANA. — Essai sur la valeur thérapeutique dans le trait. de la F. O. (Tunisie Méd. n° 9, 25-11-31).
- DEBRÉ, MARIE et GIROUD. — Un cas de F. O. autochtone (Soc. Méd. des Hôp. 12-12-27).
- DURAND. — A propos des discussions sur la valeur du traitement spécifique de la F. O. (Presse Méd. n° 87, 29-10-32).

- FEISSINGER. — La Bactériopexie de défense dans les septicémies (*Presse Méd.* n° 57, 16-7-30, p. 959).
- FRÉCUS. — Traitement de la Mélitococcie. (*Phare Méd.* août 1932).
- GOURGAS. — Cont. à l'étude du traitement de la F. O. par les Arsénobenzènes (*Thèse Montpellier*, 1932).
- GRANDMAISON. — Prophylaxie et traitement de la F. O. (*Dauphine Méd.*, octobre 1932).
- HABABOU - SALA. — Action de la Mélitine administrée par voie buccale sur la F. O. (*Académie de Méd.*, 10 janvier 1933).
- HARVIER. — Le choc thérapeutique (*Baillière et Fils*, 1934).
- HOFFMAN. — Acriflavine dans la F. O. (*Jour. Amér. Méd. Assoc.* 92 : 2169-2171, 29-6-29).
- IMBERT. — Contribution à l'étude de la F. O. dans la région d'Arles (*Thèse Montpellier*, 1927).
- JANBON et DUPONNOIS. — Fièvre Ondulante... traitée par la gonacrine (*Presse Méd.*, n° 15, 20-5-29).
- JANBON et RIMBAUD. — Guérison rapide d'une F. O. par les sels d'acridine (*Jour. des Praticiens*, n° 7, 14-2-31, p. 414).
- JULLIEN. — Essai de traitement de la Mélitococcie par un vaccin non spécifique (*L'Avenir Méd.* n° 1, janvier 1932).
- JULLIEN. — Problème de Brucellose — Prophylaxie et traitement (*Le Concours Méd.* n° 9, 28-2-32).
- LAGARDE. — Cont. à l'étude de la vaccinothérapie anti-mélito. par l'endoprotéine d'abortus (*Thèse Paris*, 1932).
- LAUZE. — Douze cas de maladies infectieuses graves traités par choc colloïdo-clasique (*Sud. Méd.*, 15 avril 1922).
- LEAVELL, POSTON, AMOSS. — Thionine et bleu de méthylène dans les Brucelloses intestinales (*Jour. Amér. Méd. Assoc.* 95 : 860-863, 20-9-30).
- LE CHUITON et NÉGRÎÊ. — Deux cas de mélitococcie traités par les sels d'acridine (*Soc. Méd. des Hôp.* — Séance du 14 novembre 1930).
- LEMIERRE. — A propos du traitement de la F. O. (*Gaz. des Hôp.*, n° 32, 21-4-34, p. 573).
- LEMIERRE et MAHOUDAU-CAMPOYER. — Un cas de Brucellose. Traitement par le jaune d'acridine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 4 mars 1932, p. 319).
- LEMIERRE, MARCHAL et JAUBERT. — Un cas de F. O. autochtone. Valeur diagnostique et thérapeutique de l'intra-dermo-réaction de Burnet (*Soc. Méd. des Hôp.*, 23 décembre 1927).
- LÉVI. — Fièvre Ondulante et trypanflavine (*Tunisie Méd.*, n° 9, novembre 1931).
- LISBONNE, DURAND et JANBON. — Vaccinothérapie et Chimiothérapie de la Fièvre Ondulante (*Gaz. des Hôp.*, n° 96, 30-11-29, p. 1733).
- LOP. — Fièvre Ondulante, traitée par le Guinby après échec de la vaccinothérapie (*Marseille Méd.*, n° 9, 25-3-32).

- MANSON-BAHR. — Un cas de F. O. du type abortus traité par choc protéinique — vaccin T. A. B. (*The Lancet*, n° 5727, 3-6-33, p. 1778).
- MIGNOT. — Le traitement moderne des septicémies (*Presse Méd.*, n° 38, 10-5-30, p. 636).
- MILLER. — Traitement de la F. O. par choc protéinique-vaccin T. A. B. (*The Lancet*, n° 5727, 3-6-33, p. 1778).
- MONTEL. — Deux nouveaux cas de F. O. guéris à la suite d'une injection unique d'endoprotéine d'abortus (*Soc. de Méd. Mil. Française*, n° 3, avril 1929).
- MOUREN et PIÉRI. — Sur un nouveau traitement de la F. O. — Quinby (*Provence Méd.*, n° 2, 15-11-31, p. 11).
- ORTICONI. — Nouvelles Perspectives sur la F. O. (*Le Sud Méd. et Chir.*, n° 2103, 15-1-30, p. 12).
- PARA. — Traitement de la F. O. par vaccin anti-grippal de Minet (*Jour. de Thér. Française*, n° 13, janvier 1932).
- PAUZIER. — Cont. à l'étude de la Chimiothérapie de la F. O. (*Thèse Montpellier*, 1931).
- PEREIRA-FILHO. — Les Brucelloses... (*Revista de Radiologia e clinica*, n° 6, décembre 1933).
- PHILIP. — Autosérothérapie Périodique de la F. O. (*Thèse Montpellier*, 1925-1926).
- POLGE. — Cont. à l'étude de la F. O. par le Chlorométhylate neutre d'acridine (*Thèse Montpellier*, 1933).
- RAMOND (L.). — Fièvre de Malte (*Presse Médicale*, n° 23, 19-3-32, p. 444).
- RAMOND (L.). — Fièvre de Malte (*Clinique Médicale*, 11^e série, page 139).
- RANQUE et SENEZ. — La Fièvre Ondulante (*Jour. Méd. Français*, n° 5, mai 1929).
- REILLY et COSTES. — Au sujet du traitement de quelques septicémies (*Bull. Méd.* 1929, p. 326).
- RIMBAUD et MARTIN. — Arsénothérapie de la F. O. (*Montpellier Méd.*, 1932, p. 403).
- ROZIÈS. — Traitement curatif de la Méliococcie (*Le Jour. Méd. Français*, n° 5, mai 1929).
- SAMPÉRIO. — Fièvre de Malte et son traitement (*La Méd. Ibéra*, n° 646, 29-3-30).
- SCHILLING, MAGEE et LEITCH. — Traitement de la F. O. par antigène autogène (*Jour. Amer. Méd. Assoc.*, 6-6-31, p. 1945).
- SCHMIDT. — Action pharmacodynamique du Novar, sur le système vago-sympathique (*La Médecine*, n° 17, décembre 1932).
- SÉE. — Le traitement moderne de la Fièvre de Malte (*La Clinique*, Paris, 28 : 275-277, juillet 1933).
- SÉE. — Revue générale des Brucelloses (*La Médecine*, août 1932).

- SETBON. — Traitement de la F. O. par le lait stérilisé par tyndallisation (*Siècle Médical*, 15 octobre 1932).
- SIMPSON, FRAIZER. — Fièvre Ondulante (*Jour. Méd. Assoc.*, *XCIII*, 1929, p. 1958).
- TANON. — Mélitococcie (*La Médecine*, n° 17, décembre 1932, p. 898).
- TANON. — Mélitococcie (*Monde Médical*, n° 825, 15 mars 1933, p. 510).
- TANON et NEVEU. — Expression Clinique de la Mélitococcie à B. Mélitensia et à B. de Banq. chez l'homme, (*Marseille Méd.* n° 30, 25 octobre 1932).
- UZAN et BONAN. — Fièvre de Malte et Sympathique (*Tunisie Méd.*, n° 9, 25-11-33).
- VELASQUE. — Cont. à l'étude de trois médications de la F. O. (*Thèse Marseille*, 1932).
- VIOLLE. — La Fièvre Ondulante (*Masson, Edit. Paris*, 1931).
- VIDAL. — Le traitement de la Fièvre de Malte par le Novarsénobenzol (*Paris Médical*, n° 10, 11-3-33).
- VIGNOLI. — Essai de vaccinothérapie intraveineuse dans la F. O. (*Thèse Montpellier*, 1933).
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Etude sur le phénomène de choc. Signification de l'Hémoclosie (*Presse Médicale*, n° 19, 3-4-20, p. 181).
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Sur la Protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasiq. (*Presse Méd.* n° 19, 5-4-21, p. 181).
-

